

Cribado virtual basado en farmacóforo para la identificación de potenciales inhibidores de la proteína Mpro del SARS-CoV-2

Timoteo Delgado-Maldonado^a, Luis M. Sánchez-Palestino^a, Alonzo González-González^a, Lenci K. Vázquez-Jiménez^a, Diana V. Navarrete-Carriola^a, Gildardo Rivera^{a,*}

^aLaboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica del Instituto Politécnico Nacional, Blvd del Maestro SN, Narciso Mendoza, C.P. 88710. Reynosa, Tamps., México.

* gildardors@hotmail.com

Palabras clave: COVID-19, modelado de farmacóforo, cribado virtual, inhibidores.

Introducción

La pandemia COVID-19 es causada por el SARS-CoV-2. A nivel mundial, el número de casos está aumentando de forma alarmante y representa una preocupación continua en salud pública. Los tratamientos farmacológicos son limitados, por lo que la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es imperativa¹. La proteasa principal (Mpro) es una cisteín-proteasa que representa una atractiva diana farmacológica para evitar la replicación del virus². En este sentido, el diseño de fármacos asistido por ordenador (CADD por sus siglas en inglés), como el modelado de farmacóforos, el cribado virtual, el acoplamiento molecular y la dinámica molecular son los más empleados para la búsqueda, diseño y desarrollo de moléculas con actividad biológica³. El objetivo de este estudio fue evaluar *in silico* nuevos compuestos como potenciales inhibidores de la Mpro del SARS-CoV-2.

Metodología

La estructura cristalina de la Mpro del SARS-CoV-2 se obtuvo del Protein Data Bank (PDB) con código de acceso 7JKV. El modelado de farmacóforo se realizó en el servidor Pharmit (<https://pharmit.csb.pitt.edu>) donde se identificaron las características farmacofóricas del complejo proteína-ligando (Mpro-V7G). Enseguida se realizó el cribado virtual de las bases de datos MolPort, Zinc15 y National Cancer Institute (NCI). Todos los compuestos recolectados se prepararon con la herramienta OpenBabel y la proteína Mpro se preparó con USFC Chimera. El acoplamiento molecular se realizó con AutoDock Vina 1.1.2 para ello se diseñó una caja de 19.5 Å x 19.5 Å x 19.5 Å y se centró en los residuos de interés Cys145, His41 (X= -19.214, Y= 60.09, Z= 0.494). Finalmente, se analizaron las interacciones de cada complejo formado con el programa en línea Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP).

Resultados y discusión

Cuarenta compuestos fueron evaluados *in silico* como posibles inhibidores de la Mpro del SARS-CoV-2. Se eligieron los mejores con el mayor número de interacciones con los residuos de interés y la mejor energía libre de unión (FEB). Los compuestos **C-1**, **C-2**, **C-3**, **C-4** y **C-5** (Fig. 1) evidenciaron un valor de FEB de -8.1, -7.9, -7.7, -7.6 y -7.4 kcal/mol, respectivamente; mientras que el ligando control **V7G** (Fig. 1) mostró -8.2 kcal/mol.

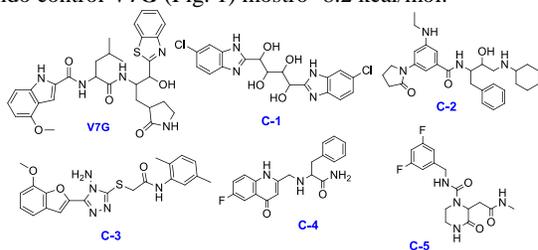


Fig. 1. Estructuras químicas de los compuestos **V7G**, y **C-1**, **C-2**, **C-3**, **C-4** y **C-5**.

Los puentes de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas estabilizaron el complejo formado entre Mpro y cada ligando al interactuar con Lys27, His41, Gly143, His163 y el catalítico Cys145 (Fig. 2). Interacciones con Cys145 sugieren que los compuestos podrían inhibir irreversiblemente la Mpro, ya que están disponibles a formar interacciones covalentes con el -SH de Cys145. Sin embargo, estudios *in vitro* son requeridos para validarlo.

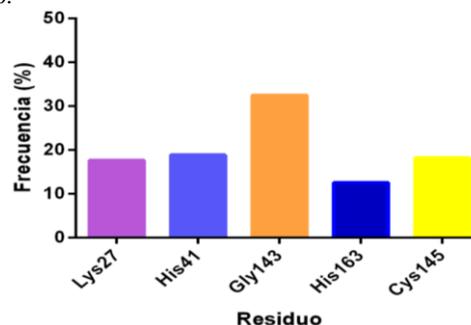


Fig. 2. Frecuencia de residuos presentes en las interacciones proteína Mpro-Ligandos.

Conclusiones

A través de un modelado de farmacóforo basado en estructura y cribado virtual se identificaron cinco compuestos (**C-1**, **C-2**, **C-3**, **C-4** y **C-5**) como potenciales inhibidores de la Mpro del SARS-CoV-2, los cuales interactúan fuertemente con residuos clave (Cys145, His41). Estudios *in vitro* son requeridos para demostrar su efecto biológico.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología-CONACyT por los estímulos económicos otorgados.

Participación de los autores

Timoteo Delgado-Maldonado: modelado de farmacóforo y cribado virtual; Luis M. Sánchez-Palestino: instalación de programa y acoplamiento molecular; Alonzo González-González: análisis de interacciones mediante scripts; Lenci K. Vázquez-Jiménez: análisis de información y redacción; Diana V. Navarrete-Carriola: diseño y construcción de gráficas; Gildardo Rivera: diseño del estudio y revisión de manuscrito.

Referencias

- Shamsi, A.; Mohammad, T.; Anwar, S.; Amani, S.; Khan, M.S.; Husain, F.M.; Rehman, M.T.; Islam, A.; Hassan, M.I. *Int J Biol Macromol.* 2021, 177, 1-9.
- Ullrich, S.; Nitsche, C. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020, 30, 1-8.
- Opo, F.A.D.M.; Rahman, M.M.; Ahammad, F.; Ahmed, I.; Bhuiyan, M.A.; Asiri, A.M. *Sci Rep.* 2021, 11, 1-18.